(15)

Publications du journal les NOUVEAUX REMÈDES

ÉTUDE BOTANIQUE
CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE
DU PILIGAN
Et de son alcaloïde
LA PILIGANINE

PAR

MM. ADRIAN, BARDET ET BLONDEL



PARIS
Octave DOIN, Éditeur
8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1886

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ÉTUDE BOTANIQUE, CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

DU PILIGAN

ET DE SON ALCALOÏDE LA PILIGANINE

Le *Piligan* ou *Pilijan* est une plante de l'Amérique du Sud, qui a été adressée au laboratoire de M. Dujardin-Beaumetz, à l'hôpital Cochin, par un médecin de la République Argentine, le Dr Pedro Acuña, de Catamarca. Voici la note qui accompagnait l'envoi :

« Cette plante est nommée, par les indigènes, Pilijan; elle croît dans les régions subalpines des Andes. Deux ou trois pieds, avec leurs feuilles et spores, en infusion, produisent des vomissements violents. On l'emploie empiriquement dans le catarrhe gastrique *a frigore* ou par alimentation défectueuse. Cette drogue est un peu crainte, en raison de son énergie excessive. »

Le Dr Bardet, chef du laboratoire de Cochin, fit quelques essais et parvint à isoler grossièrement un alcaloïde qui reproduisait tous les effets physiologiques de la plante. M. Adrian put obtenir la *piliganine* en quantité suffisante pour faire des essais physiologiques (Voir le numéro du 15 juin des *N. R.*). L'étude botanique et les dessins contenus dans ce travail ont été exécutés par M. Blondel, préparateur d'histoire naturelle à la Faculté de médecine.

§ I. — Matière médicale.

La plante qui porte au Brésil le nom vulgaire de *Piligan* est une *Lycopodiacée* de la section des *Microsporées ;* elle se rattache, selon Spring et les botanistes modernes (1), au type du

(1) Wildenow la range sous le nom de *L. crassum* dans sa division des *Stachyoptérides.* Sp. Pl., v. V, p. 59.

Lycopodium Selago répandu à peu près dans toute l'Europe tempérée et qui, dans notre pays en particulier, se trouve assez abondamment dans plusieurs départements du Nord. Le *Piligan* n'est autre que le *Lycopodium Saururus* (Lamark, *Enc. Bot.* III, p. 653), celui même que Bory de Saint-Vincent(1) appelait, à Bourbon, *Lycopode à queue de lézard.* Il se rapproche du *L. Selago* par la présence des sporanges à l'aisselle du plus grand nombre de ses feuilles, indistinctement, sans qu'il existe, à proprement parler, de feuilles ou de rameaux spéciaux *fructifères;* il s'en distingue par l'état le plus souvent indivis de ses rameaux aériens et surtout par la présence, autour de ses feuilles, d'un rebord aplati, extrêmement étroit.

Humboldt et Bonpland crurent devoir remanier le genre et créer un *Lycopodium crassum*(2); les deux plantes étant absolument identiques, sauf les variations climatériques, — qui paraissent d'ailleurs assez étendues chez cette espèce, — il n'y a plus lieu de conserver ce terme, admis encore par Hooker et Gréville (3), rejeté par Spring. Nous ne citerons en outre que pour mémoire, la synonymie *L. elongatum* (Swartz, *Syn. fil.*, p. 175).

Le *Lycopodium Saururus* (4), Lam. (*L. crassum*, Humb. et

(1) *Voyage dans les quatre principales îles des mers de l'Afrique*, etc., par J. B. G. M. Bory de Saint-Vincent. Paris, 1804, vol. I, p. 344.

(2) Humb. et Kunth. *Nov. gen.*, v. I, p. 33. — *In* Wildenow, *loc. cit.*, v. V, p. 50. — *Voy.* Spring, *Syst. veget.*, v. IV, p. 21. — Hook. in *Bot. misc.*, v. II, p. 238. — Synops. I, p. 97. — Poir. *Enc. Bot.*, suppl. III, p. 556. — Presl. *Rel. Haenk.*, I, p. 82. — Hook et Grév. *En. fil.*, n° 6. — Spring, *Mon. de la fam. des Lycopodiacées*, I° P., p. 21.

(3) Lycopodium crassum. Humb. et Bonpl. — *Caule procumbente radicante, ramis erectis, cylindraceis, crassis, simplicibus vel dichotome divisis; foliis multifariam imbricatis, erectis, subspiraliter inclinatis, lineari lanceolatis, acuminatis, rigidis, compressis, obscurè crenulatis. Capsulis axillaribus solitariis.* — (*In* Hook et Grév., *Icones Filicum* T. II, tab. ccxxiv.)

(4) L. Saururus. — *Lycopodium foliis sparsis, lineari lanceolatis, erectis, dense imbricatis, caulibus simplicibus.* (*Enc. med. dic.*, n° 28.)
Swartz. *Syn. fil.*, p. 176.— Bory, *loc. cit.*, v. I, p. 344 et t. XVI, f. 1. Wild., *loc. cit.*, p. 50.— Hook et Grév. *En. fil.*, n° 7,— èxcl. syn. Desw. — Spring, *loc. cit.*, I° P, p. 21; II° P, p. 6. (*Plananthus saururus.*)
Caule rigido valde crasso erecto subsimplici; foliis 8-fariis adpresso-erectis densissime imbricatis lineari-lanceolatis muticis subintegerrimis convexis enerviis margine acutatis conformibus costis duabus validis

Bonp., *L. elongatum*, Swartz), est une petite plante, une herbe, des hauts plateaux arides, croissant souvent dans des terrains volcaniques pauvres en végétation ; on la trouve en plusieurs points de la région équatoriale et tropicale de l'hémisphère sud (1),



Fig. 1. — Lycopodium Saururus (1/2 nature).

au Brésil, en Colombie, dans le Haut-Pérou, à la Nouvelle-Grenade, — et dans le vieux monde, en Afrique, sur les mornes des îles Bourbon et Maurice. Elle se montre à des hauteurs parfois considérables : en Amérique on l'a recueillie jusqu'à

decurrentibus; antheridiis majusculis subreniformibus. (Spr., *loc. cit.*, Iᵉ P., p. 21.)

Figures.— Bory. *loc. cit.* — Hook et Grév. *I. Fil.* IIᵉ t. CCXXIV. — Ad. Brongniart. *Veg. foss.*, IIᵉ, t. I, f.)

(1) Les échantillons de l'herbier du muséum de Paris proviennent : du Brésil (prov. de Corrientès : *d'Orbigny*), — de la Colombie (*Bonpland* : Volcan d'Antisana, près de Chussulongo à 2.218 pieds péruv. d'altitude), — du Haut-Pérou (*Dombay, d'Orbigny* mont. de la prov. de Santa-Cruz), — de Bourbon (*H. Jussieu, Commerson*), de Maurice (*Petit-Thouars*), etc. L'échantillon de Humboldt figure à l'herbier de Berlin.

14,500 pieds d'altitude sur le mont Pichincha (Harartweg) à la limite des neiges éternelles, sur le mont Tolima (13,500 à 14,000 p.), etc.

L'axe principal, ou tige, est couché, à peu près rectiligne dans sa direction, et épais de quelques millimètres seulement; sa longueur ne paraît pas dépasser 5 à 6 centimètres; il est brun au dehors et d'un tissu blanc et compact à l'intérieur. Les racines qu'il porte sont peu nombreuses, courtes, brunes, bifurquées comme chez tous les lycopodes (1).

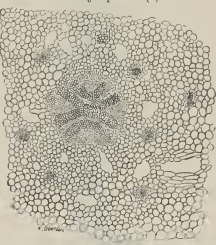


Fig. 2.— Coupe transversale de l'axe aérien, portion centrale. Au milieu, un faisceau ligneux entouré de la zone libérienne; des faisceaux accessoires et des lacunes sont disséminés dans le tissu.

Il émet des axes aériens en nombre restreint (2 à 6), très rapprochés, presque comprimés mutuellement à leur origine; ils naissent obliquement sur la tige, puis se recourbant promptement, prennent une direction franchement verticale, parfois même un peu incurvée en arrière. Ils sont généralement de taille inégale, les plus grands pouvant atteindre jusqu'à 25 et 30 centimètres. Leur épaisseur, y compris les feuilles, varie entre celle d'une plume et celle du petit doigt; presque toujours l'extrémité paraît renflée légèrement, grâce à un écartement un peu plus grand des feuilles terminales. Dans quelques régions, comme nous le verrons plus loin, on peut rencontrer des échan-

(1) Les lycopodes sont, comme on le sait, les seules plantes chez lesquelles on puisse observer la dichotomie *vraie* des racines.

tillons dont les axes aériens sont bifurqués. Les autres caractères de la plante étant conservés intégralement, il n'y a évidemment point lieu de créer à ce propos une espèce distincte.

Ces axes sont, à l'intérieur, de structure spongieuse ; leur tissu est criblé de lacunes ; sur la coupe transversale, on distingue nettement, au milieu, lo faisceau fibro-vasculaire central, blanc, solide, d'une extrême minceur, pouvant s'isoler tout entier du reste des tissus ; quelques faisceaux accessoires beaucoup plus petits se montrent disséminés dans le parenchyme, les uns autour du faisceau central, les autres à la périphérie, au niveau des insertions des feuilles.

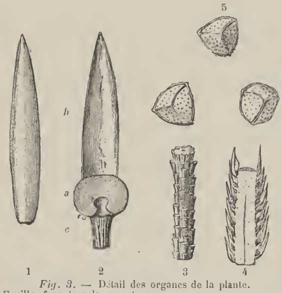


Fig. 3. — Détail des organes de la plante.

1. Feuille, face dorsale ou externe.
2. Feuille, face ventrale ou interne.
   a Sporange.
   b Limbe.
   c Portion basilaire de la feuille, connée avec l'axe.
3. Axe aérien dépouillé des limbes de feuilles, montrant la disposition basilaire de celles-ci.
4. Coupe longitudinale et médiane de l'axe aérien garni de ses feuilles, montrant la disposition des sporanges a l'aisselle de celles-ci.
5. Spores (gross. 300).

Les feuilles entourent l'axe en grand nombre et le couvrent entièrement sous une exacte imbrication : elle sont étroitement lancéolées, terminées en pointe aiguë, un peu incurvées de bas en haut ol de dehors on dedans, — en *cuiller*. Sur les

côtés règnent deux rebords aplatis, un peu rugueux sur leur profil et d'une étroitesse telle que la loupe est parfois nécessaire pour les bien voir. Ces feuilles sont d'un vert franc, un peu plus pâles en dedans qu'en dehors ; la face convexe, sur les échantillons que nous avons pu examiner, était toujours légèrement bosselée, les inégalités de la surface simulant une sorte de crête médiane, qui ne paraît point exister sur la plante fraîche. La longueur de ces feuilles, — beaucoup plus considérable à la base de la plante et diminuant graduellement jusqu'au sommet, — varie entre 6 et 18 millimètres ; la largeur maxima, à quelques lignes au-dessus du point d'insertion, est d'environ 2 à 3 millimètres.

Elles s'insèrent sur l'axe suivant uno spirale régulière, dont l'angle varie entre 45° et 60°, et à raison de 8 à 10 feuilles environ par tour de spire.

Lorsqu'on examine l'axe dépouillé de ses feuilles, on constate rapidement que celles-ci, comme chez les autres lycopodes, naissent sur l'axe en réalité beaucoup plus bas que leur point d'insertion apparent ; elles forment ainsi, dès leur origine réelle, autant de fortes crêtes arrondies, jaunâtres, creuses en dedans, larges de 1 millimètre environ, longues de 4 à 5 millimètres, s'évasant et s'aplatissant à leur terminaison, — c'est à-dire au point ou le limbe de la feuille paraît s'insérer sur l'axe aérien : la base du limbe se continue directement avec cette sorte de pétiole accolé à l'axe et dont la cavité se prolonge même jusque vers le milieu du tissu de la feuille.

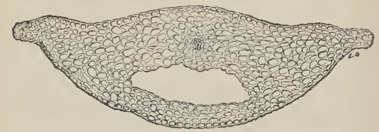


Fig. 4. — Coupe transversale d'une feuille (gross. 60), (Épiderme, — parenchyme, — faisceau médian, — lacune).

C'est au niveau de cette insertion *apparente* du limbe,— à l'aisselle de la feuille, que prend naissance le *sporange*, l'organe reproducteur.

Le sporange peut naître à l'aisselle de toutes les feuilles indistinctement, caractère commun, avons-nous dit, à tous les *Lycopodium* du type *Selago* ; en fait, on trouve des sporanges à peu près à l'aisselle de 2 ou 3 feuilles sur 4.

Il est brun, aplati, à contour réniforme, et mesure environ 2 millimètres dans son plus grand diamètre, — le diamètre horizontal ; il est ordinairement caché par la feuille ; cependant on trouve assez souvent de gros sporanges comme celui qui est représenté sur la figure 3 (page 7), dépassant presque du quart de sa largeur les bords de la feuille qui le recouvre ; ce sporange est un sac formé de deux valves plates et parcheminées, s'ouvrant à la façon de la coquille d'un mollusque, et laissant échapper facilement le contenu, — les *spores*.

Ces spores forment en masse une poussière très ténue, d'un brun clair ; vues au microscope, elles ont à peu près la même forme que celles du *Lycopodium clavatum*, employées en médecine et en pyrotechnie ; elles forment des triangles sphériques, c'est-à-dire des tétraèdres ou pyramides triangulaires, à base convexe et à arêtes courbes, ce qui s'explique facilement lorqu'on se rappelle que ces spores proviennent d'une sphère qui s'est segmentée en quatre. Le contenu est finement granuleux ; rarement on aperçoit distinctement le noyau sans préparation ; l'enveloppe présente une épaisseur très appréciable ; elle est couverte de fines verrues, nettement visibles sur le profil, mais donnant l'illusion, — quand on examine la spore par transparence, — d'une grande quantité de petits trous criblant la paroi.

L'étude microscopique des tissus ne révèle rien qui appartienne en propre à cette espèce, à l'exclusion du *Selago*. Sous l'épiderme de l'axe, existe une zone de 4 ou 5 rangs de phytocystes à paroi épaisse et brune, se confondant peu à peu avec ceux du parenchyme général sous-jacent : ces derniers sont incolores, bien arrondis et possèdent une paroi bien nette, souvent assez épaisse et criblée de ponctuations. Les lacunes, si nombreuses dans ce parenchyme, sont tapissées d'éléments tout semblables aux précédents. Nous n'avons pu trouver, sur les échantillons secs que nous avons eus à notre disposition, aucune trace de canaux sécréteurs ni de laticifères. Autour du cylindre central et des nombreux petits faisceaux accessoires disséminés dans le parenchyme, existent des éléments parenchymateux devenant graduellement beaucoup plus petits et

*

dont le contenu, transparent dans les préparations traitées par l'alcool, se montre granuleux et un peu opaque dans celles qui ont été traitées par l'eau. Serait-ce là le siège d'une substance résineuse ?

Le cylindre central est très grêle ; il offre une section irrégulièrement polygonale et se compose de 4 ou 5 faisceaux ligneux plongés dans un parenchyme à éléments très petits, au milieu duquel se retrouvent sur la coupe longitudinale les éléments du liber mou, ceux-ci groupés de préférence autour des faisceaux ligneux, et surtout à leurs extrémités. Ces faisceaux se composent d'éléments à section polygonale, à paroi foncée et relativement épaisse ; ils offrent, sur la coupe transversale, une disposition assez curieuse : ils forment des bandes courtes, partant de la périphérie du cylindre central, et disposées radialement à peu près à la façon de ceux des Dicotylédonées ; mais presque toujours deux ou trois d'entre eux s'unissent et viennent former, au travers de la coupe du cylindre, soit des diamètres, soit des arcs sécants, soit des lignes entrecroisées en X ou en Y.

Les feuilles se composent de deux lames d'épiderme emprisonnant entre elles une masse de parenchyme, que traverse, à peu près en son centre, un faisceau très grêle. Les cellules de l'épiderme ont un contour sinueux, bordé d'une ligne régulière de ponctuations. Néanmoins, la forme générale de ces cellules est celle d'un rectangle allongé, et toutes sont très régulièrement alignées, en dallage, comme les cellules épidermiques des Monocotylédonées. Les stomates sont placés chacun au milieu d'une cellule spéciale. — Le parenchyme interne est formé d'éléments arrondis, à paroi épaisse. Les cellules sous-jacentes à l'épiderme sont petites ; puis, peu à peu, le diamètre de ces éléments augmente jusqu'au bord de la lacune centrale, ou jusqu'au milieu de la feuille, quand cette lacune n'existe pas.

Il nous reste à signaler les modifications qu'imprime aux différents caractères de la plante le changement de climat. En première ligne se trouve la bifurcation des axes aériens ; celle-ci, non comprise par Lamark dans sa définition, se produit soit au niveau du tiers supérieur, soit même vers la moitié de l'axe : elle rattache, comme nous l'avons vu, le *L. Saururus* au *L. Selago* et paraît ne se montrer habituellement qu'à Bourbon

(Bory de Saint-Vincent, *loc. cit*) et dans le Haut-Pérou. Mentionnons encore le changement de coloration des feuilles, coloration qui varie graduellement du vert au jaune et du jaune au gris-rouge ; on a, en outre, signalé en quelques points l'incurvation très accentuée des feuilles à leur sommet, ce qui, joint à une exacte imbrication, a pu faire comparer très exactement l'enroulement des spires foliaires à celui des torons d'un câble.

La plante ne paraît point avoir jamais été l'objet d'une exploitation régulière. Les indigènes des environs de Rio, où elle existe en assez grande abondance, connaissent parfaitement ses propriétés toxiques et éméto-cathartiques ; Hernandez (*Mex.*, p. 258) signalait déjà sous le nom *Quamiavatl* une plante qui, selon Spring (*loc. cit.* p. 22), ne serait autre que le *L Saururus* (?). Les échantillons que nous avons pu examiner étaient desséchés avec quelque soin, la couleur verte était bien conservée, l'odeur nulle, — la saveur un peu sucrée au début, puis légèrement amère et nauséeuse.

§ 2. — Composition chimique.

Lorsqu'on traite le Piligan par l'eau, dans un appareil à déplacement, on obtient une liqueur claire, légèrement colorée en jaune, qui, ramenée à consistance d'extrait mou, donne un produit brun doué d'une odeur particulière et nauséeuse, à saveur douce et sucrée.

Après épuisement par l'eau, on obtient, si l'on traite la plante à nouveau par l'alcool fort, une teinture fortement colorée en jaune qui fournit, par précipitation par l'eau ou par évaporation, une résine de coloration vert pâle.

L'extrait aqueux renferme l'alcaloïde, un peu de glucose et une petite quantité de résine qui se produit pendant la cuisson, difficile à éviter lorsqu'on évapore. Dans le vide on obtient un extrait moins foncé, rendant plus d'alcaloïde.

La teinture alcoolique, obtenue après le traitement par l'eau, ne renferme que la résine.

Si on traite d'emblée la plante par l'alcool, on obtient simultanément la résine et l'alcali et celui-ci est retenu par la liqueur lorsqu'on a précipité la résine par l'eau.

Un kilogramme de Piligan fournit 257 grammes d'extrait aqueux et 43 grammes de résine.

La résine de Piligan n'a qu'un intérêt relatif au point de vue physiologique, car elle est seulement purgative. C'est un produit granuleux, verdâtre, inodore, qui brûle avec une flamme fuligineuse.

La *piliganine* a été obtenue à raison de 1 gramme pour 1,000 environ, par M. Adrian, qui a communiqué les procédés d'extraction à l'Académie des sciences. (Séance du 7 juin 1886.) Voici ces procédés :

On traite d'abord l'extrait aqueux par l'alcool fort ; cette solution alcoolique est précipitée ensuite par l'acétate de plomb. On filtre et on ajoute un lait de chaux qui précipite le plomb en excès. Après avoir filtré une deuxième fois, on ajoute de l'*acide tartrique* en léger excès. On filtre de nouveau et après avoir soumis à la distillation le nouveau produit, on reprend le résidu par l'eau qui sépare un peu de résine. On filtre une quatrième fois, on traite par le carbonate de soude, puis on agite cette solution avec le chloroforme.

Cette solution chloroformique, distillée à son tour, abandonne un résidu de matière poisseuse, de couleur jaune foncé, qui, purifiée par dissolution dans l'acide chlorhydrique et après une nouvelle précipitation par le carbonate de soude, doit être de nouveau agitée avec le chloroforme.

L'évaporation de cette nouvelle solution chloroformique donne finalement une masse molle qui est légèrement jaune et transparente et dont l'odeur vireuse rappelle celle de la *pelletiérine*.

C'est ce produit qui a reçu le nom de *piliganine*. Il doit être desséché dans le vide, sans quoi il jaunit, puis noircit rapidement.

La réaction de la *piliganine* est alcaline, comme le prouvent, d'ailleurs, les vapeurs blanches qu'elle émet à l'approche d'un agitateur mouillé d'acide chlorhydrique non fumant.

Le chlorhydrate de piliganine est *déliquescent*, mais il cristallise facilement lorsqu'il est à l'abri de l'air et de la vapeur d'eau.

Evaporé sur l'acide sulfurique, il forme de petits cristaux microscopiques.

Le chlorhydrate de piliganine donne avec les réactifs ordinaires des alcalis organiques les réactions suivantes :

Avec le *phosphomolybdate de soude*, il se fait un précipité blanc jaunâtre.

Avec le *tannin*, il se produit un précipité blanc. L'*iodure de potassium ioduré* précipite en bleu clair. L'*iodure double de mercure et de potassium* précipite en blanc caillebotté très abondant.

Avec l'*acide picrique*, on obtient un précipité jaunâtre cristallin.

La *piliganine* est soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme; elle est peu soluble dans l'éther.

§ 3. — Action physiologique.

Comme on l'a vu au commencement de cet article, le Piligan est employé sous la forme d'infusion et comme vomitif, par les habitants de la République argentine. Se basant sur ces données, M. Dujardin-Beaumetz essaya la plante dans plusieurs cas d'embarras gastrique, après avoir constaté son action par quelques expériences faites sur les animaux afin de fixer la dose.

Des pilules de 0 gr. 10 cent. d'extrait aqueux furent ainsi administrées à plusieurs malades. Quatre ou cinq pilules suffirent pour provoquer des effets vomitifs très violents. Ces effets s'accompagnèrent de vives douleurs gastriques, de frissons et de céphalalgie assez intense, le tout *sans effet purgatif.*

La résine, au contraire, possède un effet purgatif assez manifeste comme le montrent les expériences faites au laboratoire de Cochin et un essai pratiqué sur lui-même par M. Capdeville, qui a préparé, dans notre laboratoire, sa thèse sur le Piligan. Voici l'observation de M. Capdeville :

« Je pris deux cachets Limousin contenant chacun 0 gr.30 c., c'est-à-dire une dose totale de 0 gr. 60 cent. de résine, après quoi je bus un verre d'eau. Le goût désagréable d'une solution était ainsi évité. Voici les phénomènes qu'il me fut donné d'observer sur moi-même :

« Quelques minutes après avoir pris le médicament, j'éprouvais quelques nausées suivies d'un goût qui affectait assez désagréablement le palais, quoique très supportable.

« Trente minutes environ après l'absorption, quelques bor-

borygmes se firent sentir, qui furent bientôt suivis de coliques très légères, disparaissant sitôt que je marchais.

« A huit heures cinquante minutes, c'est-à-dire trois quarts d'heure après l'absorption du médicament, une nouvelle poussée de coliques, plus fortes cette fois, se fait sentir, et j'ai immédiatement des selles liquides séreuses assez abondantes. Je reviens à la garde-robe une seconde fois dix minutes après, et tout rentre dans l'ordre habituel.

« En somme, les phénomènes éprouvés sont ceux que l'on éprouve avec les substances purgatives habituelles. »

En résumé, les propriétés de la plante se trouvent séparées, lorsqu'on agit avec l'extrait aqueux d'une part et la résine d'autre part. Au contraire, les deux actions se réunissent si l'on emploie l'extrait hydro-alcoolique.

L'alcaloïde, la *Piliganine*, reproduit exactement l'effet de l'extrait aqueux, au moins dans ses effets sur les animaux, car il nous a paru inutile d'employer la piliganine sur l'homme, son action ne nous paraissant pas encore suffisamment déterminée et surtout indiquée pour autoriser l'expérience clinique.

Le trait le plus caractéristique de l'action de la *Piliganine* est de réunir l'action vomitive à l'action convulsivante. Ce fait, comme l'a fait observer M. Brown-Sequart, lors de la communication que nous avons faite à la Société de Biologie, vient prouver de nouveau que ces actions ne s'excluent pas, comme on l'a cru longtemps.

La piliganine est toxique, son action est très violente.

Nous ne pouvons mieux faire pour la caractériser que de reproduire ici quelques-unes des expériences que nous avons faites avec cette substance sur les animaux, chiens, lapins et grenouilles.

1re EXPÉRIENCE.

Petit chien de chasse du poids de 5 kilogrammes.

11 heures. Injection de 0,10 centigr. de chlorhydrate de piliganine sous la peau de l'abdomen.

Immédiatement après l'injection, l'animal paraît inquiet, il cherche un coin pour s'y retirer.

11 h. 8 m. L'animal fait deux tours sur lui-même et s'étale sur le côté.

Il se relève, fait de nombreux efforts de vomissements et salive abondamment.

11 h. 15 m. L'animal paraît très inquiet, s'agite et est pris de contracture dans le train postérieur qu'il traîne péniblement en marchant sur les pattes de devant.

Il vomit des matières spumeuses.

11 h. 35 m. Les pattes de devant se prennent à leur tour et l'animal tombe de nouveau sur le côté. Il est pris de convulsions cloniques généralisées, sous forme de tremblement ; elles persistent jusqu'à la mort qui n'a lieu qu'à 1 heure de l'après-midi.

2e EXPÉRIENCE.

Lapin du poids de 2 kil. 100 gr. (Temp. rect. 39° 2).

11 h. 4 m. Injection hypodermique de 0 gr. 20 de chlorhydrate de piliganine.

11 h. 15 m. Pupille légèrement contractée. Tremblement de tout le peaucier. L'animal se déplace souvent et paraît agité. La température est la même qu'avant l'injection.

11 h. 25 m. L'animal se soutient sur ses pattes en prenant un point d'appui sur la table avec son museau. Après quelques secondes dans cette position, il tombe sur le côté et est pris de convulsions cloniques assez fortes.

11 h. 30 m. Les membres postérieurs sont contracturés. Tremblement généralisé. Réflexes très exagérés quand on le touche et parfois des trépidations qui persistent pendant quelques secondes. Temp. rectale 38° 4.

11 h. 40 m. L'animal essaie de se relever, mais il est pris aussitôt de convulsions cloniques et toniques très fortes, qui durent 8 à 10 secondes. Les extrémités sont refroidies et la sensibilité n'y existe plus, au point que le pincement des intervalles digitaux ne produit aucune sensation.

Le moindre contact sur une autre partie du corps produit, au contraire, des réflexes très marqués. La respiration est devenue très faible.

12 heures. Il n'y a que quelques mouvements respiratoires très éloignés. L'animal a quelques légères convulsions.

12 h. 5 m. L'animal est mort. Pas de raideur des membres.

L'autopsie nous permet de constater les lésions suivantes :

Cœur. — Cet organe est très distendu ; l'oreillette et le ventricule droits sont gorgés de sang noir ressemblant à de la gelée ; l'oreillette gauche est aussi gorgée de sang. Le ventricule gauche est absolument vide.

Poumon. — Fortement congestionné avec des foyers apoplectiques nombreux.

Estomac. — Est rempli d'aliments et est en pleine digestion.

Rien de particulier à noter dans les autres organes, à part cependant une congestion sensible des méninges.

3e EXPÉRIENCE.

Lapin du poids 1 kil. 800 gr. (Temp. rect. 39e).

2 h. 30 m. Injection hypodermique de 0 gr. 025 de chlorhydrate de piliganine après avoir pris le tracé normal du cœur. Immédiatement après l'injection, le tracé nous donne une légère diminution dans la force des contractions.

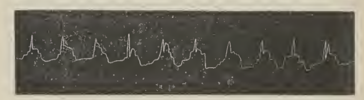
2 h. 45 m. Le tremblement que nous avons observé dans toutes nos expériences apparaît et se généralise en peu de temps.

2 h. 55. m. Nouvelle injection de 0 gr. 05 de chlorhydrate de piliganine.

3 heures. Les convulsions apparaissent ainsi que l'excitation des mouvements réflexes. L'animal salive.

3 h. 10 m. Le tracé nous donne des lignes considérablement augmentées et irrégulières, dues aux mouvements respiratoires. Le tracé du cœur ne peut pas s'inscrire.

3 h. 20 m. Nous obtenons le tracé suivant sur lequel nous remarquons une ligne ascensionnelle ondulée, puis terminée par



un crochet brusque, tandis que dans le tracé normal cette ligne, correspondant à la systole du cœur, était brusque et non sinueuse.

3 h. 25 m. L'animal est mis en liberté. Il tombe immédiatement sur le côté, essaie en vain de se relever, son train postérieur est contracté.

Les convulsions se succèdent à 15 ou 20 secondes d'intervalle.

Nous cessons d'observer l'animal, qui semble devoir mourir à bref délai.

Le lendemain l'animal est pourtant encore vivant, et, à part une gêne assez marquée dans ses mouvements, il est assez bien remis (la dose absorbée a été de seulement 0 gr. 075).

4e Expérience.

Grenouille verte vigoureuse.

Le cœur est mis à nu et placé tout entier sous le même levier du cardiographe, nous obtenons le tracé normal suivant (nº 1) :

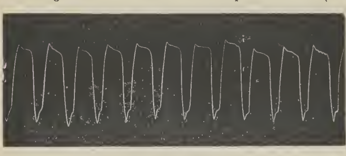
3 h. 40 m. Nous faisons une injection de 0 gr. 025 de chlorhydrate de piliganine sous la peau de la cuisse droite. Immédiatement après l'injection, nous constatons un trouble dans la fonction cardiaque, qui se traduit par une diminution



Nº 1. Tracé normal du cœur.

marquée dans la ligne d'ascension et la disparition presque complète du crochet qui existe sur le tracé nº 1.

Nous remarquons aussi un crochet qui se forme en bas de la ligne de descente au moment où le premier diminue (nº 2).



Nº 2. Tracé fourni immédiatement après l'injection.

Cette modification montre l'action rapide de la substance sur le fonctionnement du cœur, les contractions sont pénibles et la diastole se fait par soubresauts légers.

3 h. 55 m. Les mouvements du cœur sont moins intenses et sont couverts de temps en temps par de violentes convulsions.

4 h. 5 m. Nous faisons une nouvelle injection de 0 gr. 025.

Immédiatement nous constatons de nouvelles modifications dans le tracé du cœur, comme nous le montre le tracé n° 3. Les contractions ont diminué en nombre et en amplitude.

4 h. 10 m. L'irrégularité des contractions cardiaques devient encore plus manifeste et nous constatons à présent deux plateaux bien nets à la place des crochets qui devraient accompagner les lignes d'ascension et de descente.

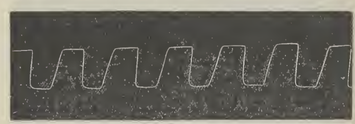
4 h. 15 m. Les mouvements du cœur deviennent de plus en plus irréguliers et leur amplitude continue à diminuer. Nous instillons quelques gouttes de solution directement sur le cœur (n° 4).

Les convulsions qui se succèdent à des intervalles très



N° 3. Tracé fourni immédiatement après la 2e injection.

courts, ainsi que les mouvements réflexes produits par le moindre choc, nous empêchent de continuer nos tracés. Nous constatons cependant que le cœur ne se contracte plus que faiblement et à intervalles éloignés.



N° 4. Tracé pris un peu avant la mort.

4 h. 25 m. Les convulsions continuent, les jambes antérieures sont contracturées et à angle droit avec le tronc.

4 h. 30 m. Le cœur a cessé de battre. L'animal est mort.

5e expérience.

Grenouille verte de moyenne taille.

10 h. 25 m. Injection de 0 gr. 02 sous la peau de la cuisse gauche. Immédiatement après l'injection, nous remarquons une légère excitation qui se manifeste par une agitation saccadée des jambes postérieures.

10 h. 30 m. La face antérieure de la cuisse gauche, siège de l'injection, semble un peu décolorée sur une certaine étendue. L'animal présente déjà une augmentation bien marquée des mouvements réflexes, qui se produisent lorsqu'on touche avec le doigt la plaque en liège sur laquelle est attachée la grenouille.

10 h. 35 m. Nous incisons la peau sur la face antérieure des deux cuisses et nous constatons que les muscles sont plus pâles du côté injecté que de l'autre.

10 h. 40 m. L'animal mis en liberté ne bouge pas de place. Si on le couche sur le dos il y reste sans faire de mouvements. S'il est mis dans l'eau il ne nage pas. Les jambes postérieures retirées de leur position normale n'y reviennent pas.

Malgré ces signes de mort apparente, les réflexes sont très exagérés et se produisent au moindre contact.

11 h. 25 m. Le cœur mis à nu n'a plus que des contractions vermiculaires et très éloignées.

11 h. 35 m. Le cœur a cessé de battre.

En résumé l'étude des faits observés sur les nombreux animaux expérimentés permet de constater qu'en outre de son action vomitive, manifeste et rapide chez le chien et l'homme, le *piligan* et la *piliganine* influencent d'une manière notable le système nerveux et aussi les système de la circulation et de la respiration ; cette influence se traduit par des tremblements, des convulsions et par les phénomènes enregistrés dont les tracés figurent dans les observations que nous venons de citer.

La toxicité de la piliganine, sans être aussi violente que celle de certains alcaloïdes, est encore grande puisqu'il suffit d'une dose de *dix à vingt* centigrammes pour amener la mort chez le chien et le lapin. La dose toxique moyenne, d'après vingt expériences faites sur les mammifères, est d'environ *six* centigrammes par kilogramme du poids du corps de l'animal.

La piliganine est aussi toxique lorsqu'on l'administre par la

voie stomacale que lorsqu'on l'introduit dans l'économie par injection hypodermique ; les phénomènes sont les mêmes, mais cependant, il est à remarquer que dans le premier cas, l'action émétique est plus caractérisée, ce que l'on peut attribuer à une action locale produite par le poison sur les terminaisons nerveuses de la muqueuse stomacale.

Action locale. — L'injection sous-cutanée du chlorhydrate de piliganine n'est pas irritante ou du moins l'est fort peu, car les animaux injectés qui ont survécu n'ont pas manifesté d'irritation locale au point où les piqûres avaient été faites et nous n'avons pas eu à constater d'abcès ni même d'induration.

Action sur le système nerveux. — Tous les phénomènes observés dans nos recherches nous montrent une action *prédominante* de la piliganine sur le système nerveux et plus particulièrement sur le *bulbe* et les *pneumogastriques.* Que remarquons-nous en effet dans toutes nos expériences ? Très peu de temps après l'introduction du poison, se manifestent : 1° Un tremblement convulsif qui se généralise bientôt à tout le corps; 2° une exagération considérable de l'excitation réflexe qui persiste jusqu'aux derniers moments de la vie, réflexes qui ne sont pas localisés, mais qui se produisent sur tout le corps, lorsqu'on touche le membre postérieur ou antérieur par exemple ; ce qui nous montre que l'action de la moelle est mise en jeu jusque dans ses parties céphaliques ; 3° des convulsions cloniques avec quelques contractures apparaissent ensuite, accompagnées de vomissements violents, chez quelques-uns des animaux de nos expériences. Ces convulsions, rares au début, deviennent de plus en plus nombreuses et persistent jusqu'à la mort. Il est à noter que le tremblement convulsif que nous avons signalé et qui survient au début de l'expérience, ne cesse pas un instant et ne diminue dans son intensité que quelques minutes avant les derniers moments.

Quant à la contraction de la pupille que nous avons toujours notée, nous ne pouvons guère l'expliquer que par une action du poison sur le rameau de l'oculo-moteur qui innerve le sphincter irien, ou sur les noyaux de substance grise qui mettent ce rameau en activité.

Ce sont là des phénomènes qui ont, comme nous le voyons, leur point de départ dans la moelle et dans le bulbe.

Enfin les pneumogastriques sont certainement intéressés par le poison, et c'est à leur action que nous pouvons rattacher les phénomènes survenus du côté de la circulation et de la respiration.

Action sur la respiration et la circulation. — Dès l'introduction du poison dans l'organisme, on constate que la respiration devient irrégulière et saccadée; le nombre des inspirations augmente, tandis que leur amplitude diminue ; de temps en temps l'animal fait de profondes inspirations suivies d'une expiration brusque, puis peu à peu, en même temps qu'apparaît le tremblement signalé plus haut, on voit les mouvements respiratoires devenir rapides et courts, tandis que le cœur de son côté fonctionne très irrégulièrement.

L'asphyxie se produit, et la courbe du graphique du cœur montre bien que les troubles de la respiration sont la première cause de l'empoisonnement du sang par l'acide carbonique et de la réaction habituelle de ce poison sur le cœur.

Cependant l'examen des tracés graphiques du cœur chez la grenouille montre que, en dehors de ce premier effet très manifeste chez les mammifères, la piliganine produit directement une action paralysante sur le cœur. On voit, en effet, qu'aussitôt le poison absorbé le cœur fonctionne irrégulièrement et de plus en plus lentement.

Si d'ailleurs on étudie le tracé obtenu avec un cœur détaché de l'animal, on constate que les contractions diminuent en amplitude et en nombre aussitôt que le poison est déposé directement sur l'organe.

Action sur l'estomac et les sécrétions. — Le vomissement immédiat et prolongé, la salivation abondante qui se produisent dans l'empoisonnement par le piligan et son alcaloïde, prouvent l'action de ce poison sur le tube digestif et le système glandulaire.

Nous n'avons remarqué aucune action sur le système rénal, l'urine n'a jamais rien offert d'anormal.

En présence de ces faits on peut donc conclure que la piliganine est un poison dont l'action prédominante se manifeste sur les centres nerveux et particulièrement sur le bulbe et les pneumogastriques.

Quelles applications peut-on faire, de cette étude, à la thérapeutique? — Tout d'abord il est évident que l'action vomitive du piligan est accessoire et que l'on ne doit pas employer cette plante comme vomitif, car les effets généraux produisent des phénomènes toxiques qui n'autorisent pas l'emploi de la plante ou de son alcaloïde comme émétique.

L'action paralysante de la piliganine sur la respiration pourrait peut-être trouver son application dans les maladies spasmodiques des voies respiratoires, mais l'expérience clinique n'a encore rien dit à cet égard.

Enfin, retenons que la résine de piligan a une action purgative très douce et, qu'à ce titre, on pourrait l'employer comme purgatif au même titre que bien des médicaments qui ne possèdent pas une plus grande valeur thérapeutique.



Paris. Imp. PAUL DUPONT, 41, rue Jean Jacques-Rousseau. 78.9.86 R